

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/47898 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 241/00**

221, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE];
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/12843**

(74) **Anwalt: LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim
GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Dezember 2000 (16.12.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 63 234.0 27. Dezember 1999 (27.12.1999) **DE**

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN-LINTZ,
Thorsten** [DE/DE]; Lindenweg 27, 88416 Ochsen-
hausen/Laubach (DE). **HECKEL, Armin** [DE/DE];
Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE).
THOMAS, Leo [DE/DE]; Georg-Schinbain-Strasse

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

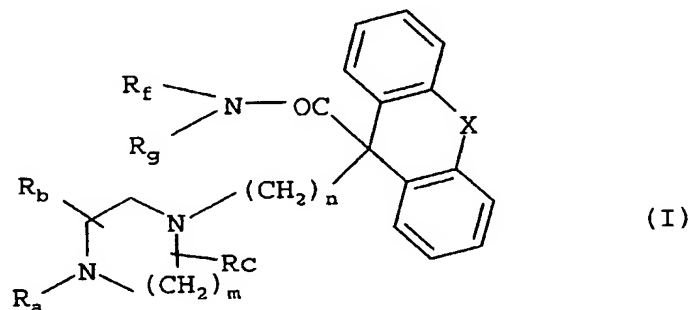
Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** SUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICA-
MENTS

(54) **Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZ-
NEIMITTEL



(57) **Abstract:** The invention relates to substituted piperazine derivatives of general formula (I), wherein R_a, R_b, R_c, R_f, R_g, X, m and n have the meanings given in claim no.1, and isomers and salts thereof, especially physiologically suitable salts thereof, which are valuable inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (MTP). The invention also relates to medicaments containing these compounds and to the use and production of said compounds.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R_a, R_b, R_c, R_f, R_g, X, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/47898 A2

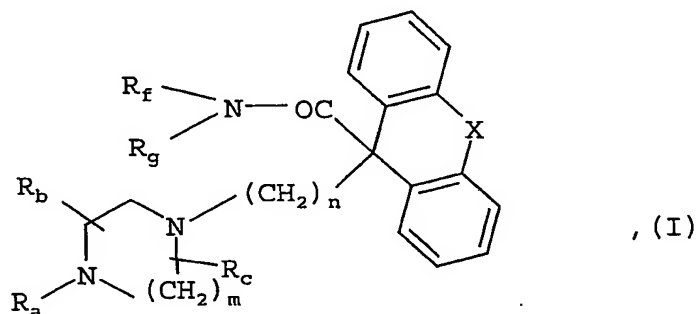


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

- 2 -

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-gruppe,

R_a ein 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyri-

dinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend unter R_a erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-,

C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteilen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_f und R_g, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppen,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Nitro- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine C₁₋₃-Alkyl-car-

bonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann,
oder

R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden können.

Unter einem bei der Definition des Restes R_a vorstehend erwähnten Ringe sind die literaturbekannten aromatischen und heteroaromatischen Bi- und Tricyclen zu verstehen, wie sie beispielsweise in "The Ring Index, Second Edition, A.M.Patterson, L.T.Capell, D.F.Walker, American Chemical Society 1960" beschrieben werden, unter einem 2-kernigen Ring ist beispielsweise insbesondere der Naphthyl-, Pyrrolo-pyrrol-, Benzofuran-, Pyrido-furan-, Pyridazino-furan-, Pyrimido-furan-, Pyrazino-furan-, Benzothiophen-, Pyrido-thiophen-, Pyridazino-thiophen-, Pyrimido-thiophen-, Pyrazino-thiophen-, Indol-, Pyrido-pyrrol-, Pyridazino-pyrrol-, Pyrimido-pyrrol-, Pyrazino-pyrrol-, Benzo-pyrazol-, Pyrido-pyrazol-, Pyridazino-pyrazol-, Pyrimido-pyrazol-, Pyrazino-pyrazol-, Benzotriazol-, Pyridino-triazol-, Pyridazino-triazol-, Pyrimido-triazol-, Pyrazino-triazol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Benzo-pyridazin-, Chinazolin-, Benzo-pyrimidin-, Chinoxalin-, Benzo-pyrazin-, Phthalazin-, Pyrido-pyridin-, Pyridazino-pyridin-, Pyrimido-pyridin-, Pyrazino-pyridin-, Benzoxazol-, Pyrido-oxa-

zol-, Pyridazino-oxazol-, Pyrimidino-oxazol-, Pyrazino-oxazol-, Benzthiazol-, Pyrido-thiazol-, Pyridazino-thiazol-, Pyrimidino-thiazol-, Pyrazino-thiazol-, Benzimidazol-, Pyrido-imidazol-, Pyridazino-imidazol-, Pyrimidino-imidazol-, Pyrazino-imidazol-, Pteridin-, Triazolo-pyridin-, Triazolo-pyridazin-, Triazolo-pyrimidin-, Triazolo-pyrazin-, Pyridazino-pyrimidin-, Pyrimido-pyrimidin- oder Pteridinring und

unter einem 3-kernigen Ring der Phenanthren-, Anthracen-, Dibenzofuran-, Dibenzothiophen-, Acridin-, Phenanthridin-, Phenanthrolin-, Phenanzin-, Naphtho-pyrrol-, Naphtho-pyrazol-, Naphtho-imidazol-, Naphtho-pyridin-, Naphtho-pyridazin-, Naphtho-pyrimidin- oder Naphtho-pyrazin-Ring zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet und m, X, R_a, R_b, R_c, R_f und R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a einen 2- oder ein 3-kernigen aromatischen Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einen über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpften 2- oder 3-kernigen heteroaromatischen Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein

angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend unter R_a erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasser-

stoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann, und

R_g ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyll-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridinyl- oder Pyrimido-pyrimidinylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Phenyl-,

Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen jeweils durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann, und

R_g ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2,

n die Zahl 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl- oder Pyrido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom

mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen jeweils durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können, und

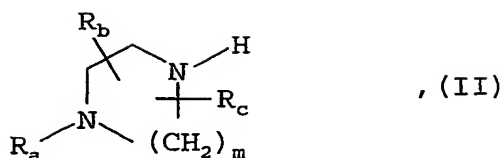
R_g ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

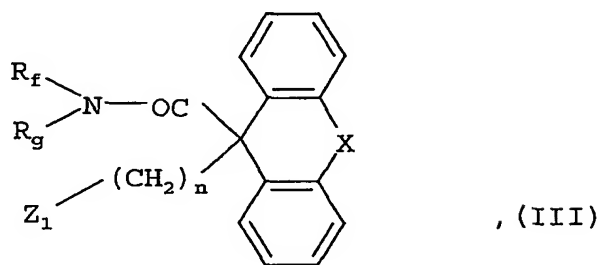
a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 13 -



in der

m, R_a, R_b und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



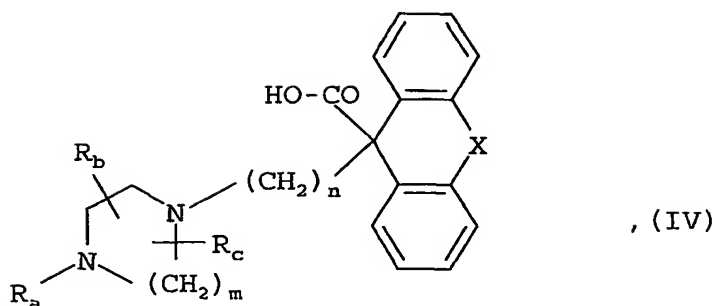
in der

n, R_f, R_g, X und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeutet.

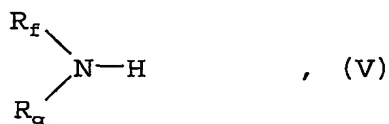
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natrimhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, n, X, R_a , R_b , R_c und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_f und R_g wie eingangs erwähnt definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivieren- den Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol,

N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan

mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser,

in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, ins-

besondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind literaturbekannt oder man erhält

diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R_a'-Cl$ mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin, in dem eine Iminogruppe durch den Rest Z_2 substituiert ist, wobei Z_2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt, in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und bei Temperaturen zwischen 0 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure mit einem α,ω -Dihalogenalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid und anschließende Umsetzung der Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines entsprechend geschützten Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyze-

rid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 µM Phosphatidylcholin, 75 µM Cardiolipin und 10 µM [¹⁴C]-Triolein (68,8 µCi/mg). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 µM Triolein und 15 µM [³H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultraschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultraschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 µl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität

von [3H] und [14C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Reabsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure,

Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 19-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amida. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure

Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6-molarer n-Butyl-lithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 18,5 g (53,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123°C

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalylchlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 24 g (99 % der Theorie)

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid zugetropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8:1).

Ausbeute: 15,8 g (58,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C

d. 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol

Eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) 2-Chlorbenzothiazol, 4,76 g (0,05 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 50 ml Ethanol wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 1,3 g (59,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 279°C Zersetzung

$C_{11}H_{13}N_3S$ (M = 219,31)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

e. 9-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,2 g (0,469 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,17 g (0,775 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol, 0,1 g Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser in 10 ml Acetonitril wird 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton = 20:1, anschließend Dichlormethan/Methanol = 20:1).

Ausbeute: 0,16 g (60,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 49-52°C

$C_{31}H_{31}F_3N_3OS$ (M = 564,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(5-Chlor-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(4-Methoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Fluor-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(6-Brom-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 29-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amida. 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol

Zu einer Lösung von 1 g (0,012 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan wird bei 0°C eine Lösung von 1,5 g (0,01 Mol) Chlorbenzoxazol in 20 ml Dichlormethan zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 0,33 g (16,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >300°C

$C_{11}H_{13}N_3O$ (M = 203,24)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 204

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 204

b. 9-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,3 g (0,7 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,2 g (0,98 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol und 1 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/-Essigsäureethylester = 1:1).

Ausbeute: 0,15 g (27,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128°C

C₃₁H₃₁F₃N₃O₂ (M = 548,61)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(5-Methoxy-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(4-Methyl-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 3

9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

a. 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin

Eine Suspension von 3,65 g (0,022 Mol) 2-Chlorchinolin, 6,88 g (0,08 Mol) Piperazin und 1,12 g (0,02 Mol) Kaliumcarbonat in 150 ml Toluol wird fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel eingengt. Der Rückstand wird mit Methanol versetzt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingengt.

b. 9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,14 g (35,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 56-57°C

C₃₃H₃₃F₃N₄O (M = 558,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(6-Nitro-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 4

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus n-Propylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,4 g (52,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 46-48°C

$C_{21}H_{24}BrNO$ (M = 386,33)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 386/8

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 386/8

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,14 g (34,7 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}N_4O$ (M = 518,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 519

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 519

Analog Beispiel 4 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Beispiel 5

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Benzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,1 g (71 % der Theorie),

$C_{25}H_{24}BrNO$ (M = 434,38)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 432/34

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 432/34

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (30,6 % der Theorie),

$C_{38}H_{38}N_4O$ (M = 566,75)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 567

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 567

Beispiel 6

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Ethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,25 g (87,9 % der Theorie),

$C_{20}H_{22}BrNO$ (M = 372,30)

- 32 -

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372/74

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372/74

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,09 g (22,1 % der Theorie),

C₃₃H₃₆N₄O (M = 504,68)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 505

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 505

Analog Beispiel 6 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Beispiel 7

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Cyclopentylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,05 g (72,3 % der Theorie),

C₂₃H₂₆BrNO (M = 412,37)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 412/14

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 412/14

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,18 g (45,5 % der Theorie),

$C_{36}H_{40}N_4O$ (M = 544,74)

Ber.: Molpeak M^+ : 544

Gef.: Molpeak M^+ : 544

Beispiel 8

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Anilin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,42 g (49,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 111-113°C

$C_{24}H_{22}BrNO$ (M = 420,35)

Ber.: Molpeak $(M-H)^+$: 418/20

Gef.: Molpeak $(M-H)^+$: 418/20

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,09 g (22,8 % der Theorie),

$C_{37}H_{36}N_4O$ (M = 552,72)

Ber.: Molpeak M^+ : 552

Gef.: Molpeak M^+ : 552

Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(dimethylaminoethyl)-amid

(2) Pyrrolidin-1-yl-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-methanon

(3) Morpholin-4-yl-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-methanon

(4) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl-methyl)-amid

Beispiel 9

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinazolin.

Ausbeute: 0,13 g (33 % der Theorie),

$C_{32}H_{32}F_3N_5O$ (M = 559,64)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 560

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 560

Analog Beispiel 9 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 9-[4-(4-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (2) 9-[4-(4-Pteridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (3) 9-[4-(4-Pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (4) 9-{4-[4-(9-Methyl-9H-purin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (5) 9-[4-(4-[1,8]Naphthyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 10

9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol

Eine Lösung von 5 g (0,032 Mol) 2-Chlorbenzimidazol in 30 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 1,4 g (0,033 Mol) Natriumhydrid (55%ig) versetzt. Nach einer Stunde werden 2,06 ml (0,033 Mol) Methyljodid zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Produkt aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (47,6 % der Theorie)

b. 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol

Eine Mischung aus 1 g (6,02 mMol) 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol und 2,58 g (30 mMol) Piperazin wird ohne Lösungsmittel auf

150°C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird nacheinander mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,1).

Ausbeute: 0,4 g (30,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 99°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M = 216,28)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

c. 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol.

Ausbeute: 0,24 g (46,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 70°C (Schaum)

$C_{32}H_{34}F_3N_5O$ (M = 561,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 562

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 562

Beispiel 11

9-{4-[4-(1-Ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 10 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Ethyl-2-(piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,22 g (54,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 55°C

$C_{33}H_{36}F_3N_5O$ (M = 575,68)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 576

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 576

Beispiel 12

9-{4-[4-(1-Isopropyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Isopropyl-2-(piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,27 g (55,9 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}F_3N_5O$ (M = 589,71)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 590

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 590

Beispiel 13

9-{4-[4-(1-Benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,3 g (95,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 60°C

$C_{38}H_{38}F_3N_5O$ (M = 637,75)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 638

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 638

Beispiel 14

9-{4-[4-(1-Phenyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Phenyl-2-(piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,38 g (86,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 96°C

C₃₇H₃₆F₃N₅O (M = 623,72)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 624

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 624

Beispiel 15

9-{4-[4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester

Eine Lösung aus 3,83 g (0,011 mol)-2-Chlor-3-methyl-3H-imidazo[4,5]pyridin, 2,2(0,012 mol) 1-Boc-piperazin und 5 ml (0,029 mol) Ethyl-diisopropylamin in 15 ml DMSO wird 12 Stunden bei 130°C gerührt. Es wird Wasser zugesetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Aceton= 20:1).

Ausbeute: 2,74 g (78,5 % der Theorie),

C₁₆H₂₃N₅O₂ (M = 317,39)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318

b. 3-Methyl-2-piperazin-1-yl-3H-imidazo[4,5]pyridin

Eine Lösung aus 2,74 g (8,63 mmol) 4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester und 3,5 ml Trifluoressigsäure in 50 ml Dichlormethan wird 14 Stunden unter Rückfluß gerührt. Es wird vorsichtig mit verdünnter Natriumcarbonatlösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (69,3 % der Theorie),

C₁₁H₁₅N₅ (M = 217,27)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 218

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 218

c. 9-{4-[4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 3-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-pyridin.

Ausbeute: 0,28 g (70,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 60°C

C₃₁H₃₃F₃N₆O (M = 562,64)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Beispiel 16

9-{4-[4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-pyridin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestelllt analog Beispiel 15 aus 5-Chlor-3-methyl-3H-imidazo[4,5-]pyridin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,02 g (5,8 % der Theorie),

$C_{31}H_{33}F_3N_5O$ (M = 562,64)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 562

Gef.: Molpeak (M)⁺: 562

Beispiel 17

9-{4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 6-Fluor-1-methyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Eine Mischung aus 6,9 g (32,38 mmol) 4-Fluor-2-N-methylamino-anilin und 9,72 g (161,9 mmol) Harnstoff wird eine Stunde auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 4,1 g (76,2 % der Theorie),

b. 2-Chlor-6-fluor-1-methyl-1-benzimidazol

Eine Suspension von 4,1 g (24,67 mmol) 6-Fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on in 20 ml Phosphoroxychlorid wird zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in Wasser getropft, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Mutterlauge wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Beide Produkte werden vereinigt.

Ausbeute: 2 g (43,9 % der Theorie),

c. 6-Fluor-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol

Hergestellst analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-fluor-1-methyl-1-benzimidazol und Piperazin.

Ausbeute: 1,57 g (61,9 % der Theorie),

$C_{12}H_{15}FN_4$ (M = 234,27)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 235

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 235

d. 9-{4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Fluor-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol

Ausbeute: 0,24 g (44,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 54°C

$C_{32}H_{33}F_4N_5O$ (M = 579,64)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 580

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 580

Beispiel 189-{4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 17 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 5-Fluor-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol

Ausbeute: 0,26 g (63,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 59°C

$C_{32}H_{33}F_4N_5O$ (M = 579,64)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 580

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 580

Beispiel 19

9-{4-[4-(5-Chlor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 18 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 5-Chlor-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol

Ausbeute: 0,1 g (36,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 155°C

C₃₂H₃₃ClF₃N₅O (M = 596,10)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 596/98

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 596/98

Beispiel 20

9-{4-[4-(4-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 4-Methoxy-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol

Ausbeute: 0,14 g (33,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146°C

C₃₃H₃₆F₃N₅O₂ (M = 591,68)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 590

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 590

Beispiel 21

9-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 4-{4-[9-(2,2,2-Trifluor-ethylcarbamoyl)-9H-fluoren-9-yl]-butyl}-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Boc-piperazin.

Ausbeute: 2,6 g (86,9 % der Theorie),

$C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$ (M = 531,62)

Ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 554

Gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 554

b. 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung aus 2,3 g (4,32 mmol) 4-{4-[9-(2,2,2-Trifluor-ethylcarbamoyl)-9H-fluoren-9-yl]-butyl}-piperazine-1-carbonsäuretertiärbutylester und 6 ml Trifluoressigsäure in 50 ml Dichlormethan wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vorsichtig mit verdünnter Natronlauge versetzt, so daß die Lösung ein pH-Wert von 9 aufweist. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,1 g (58,9 % der Theorie)

c. 9-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Mischung aus 0,05 g (0,328 mmol) 2-Chlor-1H-benzimidazol und 0,21 g (0,487 mmol) 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid wird zwei Stunden auf 150 °C erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird in Dichlormethan/Ethanol gelöst. Die Reinigung erfolgt durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/
Ethanol= 20:1).

Ausbeute: 0,05 g (18,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Schaum

$C_{31}H_{32}F_3N_5O$ (M = 547,62)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 548

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 548

Analog Beispiel 10-21 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(1-Propyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(1-Pyridin-2-yl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluorene-9-carbonsäure-2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(6-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(5,6-Dichlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-{4-[4-(1-Methyl-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 22

9-[4-(4-Chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinoxalin

Ausbeute: 0,24 g (60,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 142-145°C

C₃₂H₃₂F₃N₅O (M = 559,64)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 560

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 560

Beispiel 23

9-{4-[4-(5-Chloro-chinoxalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 5-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinoxalin

Schmelzpunkt: 74°C

C₃₂H₃₁ClF₃N₅O (M = 594,08)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 594/596

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 594/596

Beispiel 24

9-{4-[4-(6-Chlor-benzthiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-piperazin-1-yl-benzthiazol

Ausbeute: 0,12 g (53,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187°C

C₃₁H₃₀ClF₃N₄OS (M = 599,12)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 599/601

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 599/601

Beispiel 25

9-{4-[4-(4-Phenyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-Chlor-4-phenyl-chinolin.

Ausbeute: 0,06 g (22,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 105°C

C₃₉H₃₇F₃N₄O (M = 634,75)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 635

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 635

Beispiel 26

9-{4-[4-(7-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-
fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2,7-
Dichlor-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (40 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146-148°C

C₃₃H₃₂ClF₃N₄O (M = 593,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Beispiel 27

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-
fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2,5-
Dichlor-chinolin.

Ausbeute: 0,025 g (10,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 142-143°C

C₃₃H₃₂ClF₃N₄O (M = 593,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Beispiel 28

9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-
fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,06 g (14,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151°C

$C_{33}H_{32}ClF_3N_4O$ (M = 593,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Beispiel 29

9-{4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 8-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,16 g (38,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 121°C

$C_{33}H_{32}ClF_3N_4O$ (M = 593,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 593/595

Beispiel 30

9-{4-[4-(8-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellst analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 8-Methoxy-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,31 g (37,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 74°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 587

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 587

Beispiel 31

9-{4-[4-(8-Hydroxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung aus 0,2 g (0,34 mmol) 9-{4-[4-(8-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 0,16 ml (1,7 mmol) Bortribromid in 20 ml Dichlormethan wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigsäureethylester/Methanol= 50:1).

Ausbeute: 0,03 g (15,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 159°C

C₃₃H₃₃F₃N₄O₂ (M = 574,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Beispiel 32

9-{4-[4-(8-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. N-(2-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid

Zu einer Lösung aus 11,6 g (67,43 mmol) 2-Brom-anilin in 60 ml Pyridin werden 10 g (74,31 mmol) 3-Ethoxy-acryloyl-chlorid bei 0°C zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt zwei Stunden. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser und Essig-

säureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und 1 N Salzsäure extrahiert, mit Aktivkohle versetzt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol/Wasser 2:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5 g (35,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 98°C

b. 8-Brom-1H-chinolin-2-on

6 g (22,21 mmol) N-(2-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid werden portionsweise in 30 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben (exotherm) und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Essigsäureethylester=3:1).

Ausbeute: 2,95 g (59,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 186°C

C_9H_6BrNO (M = 224,05)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 222/224

Gef.: Molpeak (M)⁺: 222/224

c. 8-Brom-2-chlor-chinolin

Eine Suspension von 2,8 g (12,49 mmol) 8-Brom-1H-chinolin-2-on in 20 ml Phosphoroxychlorid wird 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten in 200 ml Wasser getropft. Die wäßrige Lösung wird mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gestellt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 2,8 g (92,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115°C

C_9H_6BrClN (M = 242,50)

- 51 -

Ber.: Molpeak (M)⁺: 241/243/245

Gef.: Molpeak (M)⁺: 241/243/245

d. 8-Brom-2-piperazin-1-yl-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 8-Brom-2-chlor-chinolin und Piperazin.

Ausbeute: 1,5 g (83 % der Theorie),

C₁₃H₁₄BrN₃ (M = 292,81)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 292/294

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 292/294

e. 9-{4-[4-(8-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 8-Brom-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,44 g (42 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 66°C

C₃₃H₃₂BrF₃N₄O (M = 637,54)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 637/639

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 637/639

Beispiel 33

9-{4-[4-(8-Phenyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Reaktionsmischung aus 0,2 g (0,314 mmol) 9-{4-[4-(8-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,033 g (0,267 mmol) Phenylboronsäure, 0,018 g (0,016 mmol) Tetrakis(triphenyl)palladium und 0,2 ml einer 2 M Natriumcarbonatlösung in 3 ml Toluol wird unter Stickstoff 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungs-

mittel wird abdestilliert. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 3:2).

Ausbeute: 0,06 g (30 % der Theorie),

$C_{39}H_{37}F_3N_4O$ (M = 634,75)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 635

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 635

Beispiel 34

9-{4-[4-(4-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 4-Methyl-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,23 g (42,8 % der Theorie),

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 35

9-{4-[4-(3-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 3-Methyl-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,09 g (22,3 % der Theorie),

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 36

9-{4-[4-(8-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-
fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-
9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Methoxy-3-
piperazin-1-yl-isoquinolin.

Ausbeute: 0,08 g (16,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 67°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Beispiel 37

9-{4-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-
fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol

Eine Suspension aus 25 g (0,156 Mol) Naphthalin-1,7-diol,
35 ml (0,202 Mol) 1-Benzyl-piperazin und 60 g (0,316 Mol)
Natriumdisulfit in 250 ml Wasser wird vier Tage unter Stick-
stoff zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Nieder-
schlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank
getrocknet.

Ausbeute: 37,18 g (74,8 % der Theorie),

$C_{21}H_{22}N_2O$ (M = 318,42)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 319

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 319

b. 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

Eine Suspension von 37 g (0,116 Mol) 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol und 15 g (0,134 Mol) Kalium-tert.butylat in 150 ml Dimethylformamid wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit 11 ml (0,135 Mol) Ethyljodid versetzt. Man rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extrahiert. Es wird über Aluminiumoxid filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 34 g (84,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 60-62°C

$C_{23}H_{26}N_2O$ (M = 346,47)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 347

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 347

c. 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

Eine Lösung von 24,9 g (0,072 Mol) 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin in 360 ml Ethanol wird mit 5 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt und bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 15,5 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 158-161°C

$C_{16}H_{20}N_2O$ (M = 256,35)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257

d. 9-{4-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,5 g (1,17 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-ami, 0,3 g (1,17 mMol) 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin und 1 g (7 mMol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid wird 14 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 3:2).

Ausbeute: 0,18 g (29,9 % der Theorie),

$C_{36}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 601,71)

Ber.: Molpeak M^+ : 601

Gef.: Molpeak M^+ : 601

Beispiel 38

9-{4-[(S)-2-Methyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-[(S)-3-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Eine Lösung aus 1,554 g (9,5 mmol) 2-Chlorchinolin und 1 g (9,984 mmol) (S)-2-Methylpiperazin in 10 ml n-Butanol wird drei Stunden bei 130°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak= 20:1:0,1).

Ausbeute: 1,3 g (60,2% der Theorie),

$C_{14}H_{17}N_3$ (M = 227,312)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 228

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 228

b. 9-{4-[(S)-2-Methyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-[(S)-3-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Ausbeute: 0,4 g (56,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 102°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 39

9-{4-[(R)-2-Methyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-[(R)-3-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Ausbeute: 0,25 g (35,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 102°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 40

a. 3-Methyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-carbonsäure-tertiär-butylester

Eine Reaktionsmischung aus 1 g (4,99 mmol) 3-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-tertiärbutylester, 0,588 g (3,6 mmol) 2-Chlor-chinolin und 0,498 g (3,6 mmol) Kaliumcarbonat wird drei Stunden auf 130°C erhitzt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Sä-

- 57 -

lenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/
Ethanol/Ammoniak= 30:1).

Ausbeute: 0,15 g (9,2 % der Theorie),

$C_{19}H_{25}N_3O_2$ (M = 327,43)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328

b. 2-(2-Methyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Eine Lösung von 0,15 g (0,458 mmol) 3-Methyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-carbonsäure-tertiärbutylester in 1 ml Trifluoressigsäure und 20 ml Dichlormethan wird zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,09 g (86,4 % der Theorie),

c. 9-{4-[3-Methyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-[2-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Ausbeute: 0,02 g (8,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 50°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 571

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 571

Beispiel 41

9-[4-(trans-2,5-Dimethyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(trans-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,1 g (24,2 % der Theorie),

$C_{35}H_{37}F_3N_4O$ (M = 586,70)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 585

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 585

Beispiel 42

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 38 aus cis-2,6-Dimethyl-piperazin und 2-Chlorchinolin

Ausbeute: 0,2 g (6,8% der Theorie),

$C_{15}H_{19}N_3$ (M = 241,33)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242

b. 9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,04 g (9,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 169°C

$C_{35}H_{37}F_3N_4O$ (M = 586,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 587

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 587

Beispiel 43

9-{4-[cis-2,6-Dimethyl-4-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,06 g (10,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 77°C

$C_{34}H_{38}F_3N_5O$ (M = 589,71)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 590

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 590

Beispiel 44

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,22 g (50,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 199-201°C

$C_{35}H_{36}ClF_3N_4O$ (M = 621,15)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 621/623

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 621/623

Beispiel 45

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-benzthiazol.

Ausbeute: 0,28 g (67,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 163-165°C

$C_{33}H_{35}F_3N_4OS$ (M = 592,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 593

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 593

Beispiel 46

9-[4-(4-Benzoxazol-2-yl-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-benzoxazol.

Ausbeute: 0,32 g (78,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 163-165°C

$C_{33}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 576,66)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 577

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 577

Beispiel 47

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinazolin.

Ausbeute: 0,33 g (79,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 174°C

C₃₄H₃₆F₃N₅O (M = 587,69)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 588

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 588

Beispiel 48

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-[1,4]Diazepan-1-yl-chinazolin

Eine Reaktionsmischung aus 2 g (12,1 mmol) 2-Chlorchinazolin und 3,65 g (36,45 mmol) [1,4]Diazepan wird eine Stunde bei 140°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird in Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak gelöst. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 35:1:0,1).

Ausbeute: 0,5 g (18 % der Theorie),

C₁₃H₁₆N₄ (M = 228,29)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 229

b. 9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-chinazolin

Ausbeute: 0,4 g (14,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 76°C

C₃₃H₃₄F₃N₅O (M = 573,66)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 574

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 574

Beispiel 49

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-chinolin

Ausbeute: 0,11 g (20,5 % der Theorie),

C₃₄H₃₅F₃N₄O (M = 572,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 50

9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-[1,4]diazepan-1-yl-chinolin

Ausbeute: 0,21 g (49 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 62°C

C₃₄H₃₄ClF₃N₄O (M = 607,12)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 607/609

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 607/609

Beispiel 51

9-{4-[4-(6-Chlor-benzthiazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-[1,4]diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,036 g (16 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 80°C

$C_{32}H_{32}ClF_3N_4OS$ (M = 613,15)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 612/614

Gef.: Molpeak (M)⁺: 612/614

Beispiel 52

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,4 g (53,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 136°C

$C_{32}H_{33}F_3N_4OS$ (M = 578,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 579

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 579

Beispiel 53

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,8 g (68,9 % der Theorie),

$C_{25}H_{23}BrFNO$ ($M = 452,37$)

Ber.: Molpeak $(M-H)^{-}$: 450/452

Gef.: Molpeak $(M-H)^{-}$: 450/452

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,36 g (92,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58°C

$C_{39}H_{37}FN_4O$ ($M = 584,74$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^{+}$: 585

Gef.: Molpeak $(M+H)^{+}$: 585

Beispiel 54

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 5-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,18 g (65,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

$C_{38}H_{36}ClFN_4O$ ($M = 619,18$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^{+}$: 619/620

Gef.: Molpeak $(M+H)^{+}$: 619/620

Beispiel 55

9-{4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

- 65 -

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 8-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,04 g (11,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 66°C

$C_{38}H_{36}ClFN_4O$ (M = 619,18)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 619/621

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 619/621

Beispiel 57

9-[4-(4-Chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinoxalin.

Ausbeute: 0,21 g (54,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

$C_{37}H_{36}FN_5O$ (M = 585,73)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 584

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 584

Beispiel 58

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinazolin.

Ausbeute: 0,26 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

$C_{37}H_{36}FN_5O$ (M = 585,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 586

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 586

Beispiel 59

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,16 g (40,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

C₃₆H₃₅FN₄OS (M = 590,76)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 591

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 591

Beispiel 60

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 1-Methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,13 g (33,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 55°C

C₃₇H₃₈FN₅O (M = 587,74)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 588

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 588

Beispiel 61

9-{4-[4-(1-Ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 1-Ethyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,37 g (92,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 166°C

C₃₈H₄₀FN₅O (M = 601,77)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 600

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 600

Beispiel 62

9-{4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 6-Fluor-1-methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,13 g (32,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 43°C

C₃₇H₃₇F₂N₅O (M = 605,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 606

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 606

Beispiel 63

9-{4-[4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5]-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

- 68 -

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 3-Methyl-2-piperazin-1-yl-3H-imidazo[4,5]-pyridin.

Ausbeute: 0,3 g (76,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 153°C

C₃₆H₃₇FN₆O (M = 588,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Beispiel 64

9-{4-[(S)-2-Methyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

2-[(S)-3-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Ausbeute: 0,1 g (13,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 124°C

C₃₉H₃₉FN₄O (M = 598,77)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 597

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 597

Beispiel 65

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,08 g (14,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 62°C

C₄₀H₄₁FN₄O (M = 612,79)

- 69 -

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 613

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 613

Beispiel 66

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,2 g (46,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 136-137°C

C₄₀H₄₀ClFN₄O (M = 647,24)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 647/649

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 647/649

Beispiel 67

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinazolin

Ausbeute: 0,19 g (46,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C

C₃₉H₄₀FN₅O (M = 613,78)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 612

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 612

Beispiel 68

9-{4-[cis-2,6-Dimethyl-4-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellst analog Beispiel 42 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,12 g (29,4 % der Theorie),

$C_{39}H_{42}FN_5O$ (M = 615,80)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 616

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 616

Beispiel 69

9-[4-(4-Benzoxazol-2-yl-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellst analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-benzoxazol.

Ausbeute: 0,08 g (20 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 153°C

$C_{38}H_{39}FN_4O_2$ (M = 602,75)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 601

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 601

Beispiel 70

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellst analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und

- 71 -

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-benzthiazol.

Ausbeute: 0,17 g (41,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 171°C

$C_{38}H_{39}FN_4OS$ (M = 618,82)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 619

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 619

Beispiel 71

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,13 g (25,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58°C

$C_{37}H_{37}FN_4OS$ (M = 604,79)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 605

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 605

Beispiel 72

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-Methoxybenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,11 g (66,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 78-80°C

$C_{26}H_{26}BrNO_2$ (M = 464,40)

- 72 -

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 462/464

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 462/464

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,26 g (67,4 % der Theorie),

C₃₉H₄₀N₄O₂ (M = 596,77)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 597

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 597

Beispiel 73

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 5-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,05 g (18,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135-136°C

C₃₉H₃₉ClN₄O₂ (M = 631,22)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 629/631

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 629/631

Beispiel 74

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinazolin.

Ausbeute: 0,06 g (23,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 143-144°C

$C_{38}H_{39}N_5O_2$ (M = 597,76)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 598

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 598

Beispiel 75

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 1-Methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,2 g (77,4 % der Theorie),

$C_{38}H_{41}N_5O_2$ (M = 599,78)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 600

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 600

Beispiel 76

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,19 g (73,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 145°C

$C_{37}H_{38}N_4O_2S$ (M = 602,80)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Beispiel 77

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,08 g (29,7 % der Theorie),

C₄₁H₄₄N₄O₂ (M = 624,83)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 625

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 625

Beispiel 78

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und

5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,02 g (7 % der Theorie),

C₄₁H₄₃ClN₄O₂ (M = 659,27)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 659/661

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 659/661

Beispiel 79

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,15 g (28,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58°C

$C_{38}H_{40}N_4O_2S$ (M = 616,83)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 617

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 617

Beispiel 80

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Methoxybenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,2 g (37,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 100-102°C

$C_{26}H_{26}BrNO_2$ (M = 464,40)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,25 g (64,8 % der Theorie),

$C_{39}H_{40}N_4O_2$ (M = 596,77)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 595

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 595

Beispiel 81

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methoxybenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,3 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 69-71°C

C₂₆H₂₆BrNO₂ (M = 464,40)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 462/464

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 462/464

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,26 g (67,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 114-116°C

C₃₉H₄₀N₄O₂ (M = 596,77)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 595

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 595

Beispiel 82

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-dimethoxy-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-dimethoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,4-Dimethoxybenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,7 g (90,3 % der Theorie),

$C_{27}H_{28}BrNO_3$ (M = 494,43)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 494/496

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 494/496

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-dimethoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-dimethoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,31 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 44°C

$C_{40}H_{42}N_4O_3$ (M = 626,80)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 627

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 627

Beispiel 83

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-dimethoxy-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-dimethoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3,4-Dimethoxybenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,78 g (77,9 % der Theorie),

$C_{27}H_{28}BrNO_3$ (M = 494,43)

Ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 516/518

Gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 516/518

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-dimethoxy-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-dimethoxy-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,25 g (50,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 118°C

C₄₀H₄₂N₄O₃ (M = 626,80)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 627

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 627

Beispiel 84

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,4-Difluorbenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 3,2 g (82,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 90-92°C

C₂₅H₂₂BrF₂NO (M = 470,36)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 468/470

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 468/470

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid

- 79 -

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,31 g (80,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 116-118°C

$C_{38}H_{36}F_4N_4O$ (M = 602,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Beispiel 85

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3,4-Difluorbenzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,1 g (64,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 132-134°C

$C_{25}H_{22}BrF_2NO$ (M = 470,36)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 468/470

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 468/470

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,19 g (49,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 141-143°C

$C_{38}H_{36}F_4N_4O$ (M = 602,73)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 601

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 601

Beispiel 86

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid

a. 9-(4-Bromo-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,2,3,3,3-Pentafluor-propyl-amine und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,4 g (16 % der Theorie),

C₂₁H₁₉BrF₅NO (M = 476,28)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 474/476

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 474/476

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Bromo-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,13 g (50,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 120°C

C₃₄H₃₃F₅N₄O (M = 608,66)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 607

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 607

Beispiel 87

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Bromo-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,3,3,3-pentafluor-propyl)-amid und 1-Methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,1 g (38,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 120°C

C₃₃H₃₄F₅N₅O (M = 611,66)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 610

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 610

Beispiel 88

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(Aminomethyl)-pyridin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,9 g (63,5 % der Theorie),

C₂₄H₂₃BrN₂O (M = 435,36)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 433/435

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 433/435

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,23 g (58,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 166-168°C

$C_{37}H_{37}N_5O$ (M = 567,74)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 568

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 568

Beispiel 89

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-yl-methyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-(Aminomethyl)-pyridin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,2 g (6,7 % der Theorie),

$C_{24}H_{23}BrN_2O$ (M = 435,36)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 433/435

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 433/435

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,22 g (88,9 % der Theorie),

$C_{37}H_{37}N_5O$ (M = 567,74)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 568

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 568

Beispiel 90

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-(Aminomethyl)-thiophen und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,6 g (86,6 % der Theorie),

$C_{23}H_{22}BrNOS$ (M = 440,40)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 438/440

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 438/440

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,43 g (86,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 45-50°C

$C_{36}H_{36}N_4OS$ (M = 572,77)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 573

Beispiel 91

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäurepropylamid

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäurepropylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-propylamid und 1-Methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,21 g (51,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 126°C

C₃₃H₃₉N₅O (M = 521,71)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 522

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 522

Beispiel 92

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus Phenethylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,08 g (67,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 83°C

C₂₃H₂₂BrNOS (M = 448,40)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,11 g (28,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 55-57°C

C₃₉H₄₀N₄O (M = 580,78)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Beispiel 93

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid

Hergestellts analog Beispiel 1 aus 3-Methoxy-propylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,32 g (77,9 % der Theorie),

C₂₂H₂₆BrNO₂ (M = 416,36)

Ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 438/440

Gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 438/440

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid

Hergestellts analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,38 g (75,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 87°C

C₃₅H₄₀N₄O₂ (M = 548,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Beispiel 94

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus Beta-Alanin-methylester und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,5 g (50,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 83°C

$C_{22}H_{24}BrNO_3$ (M = 430,34)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,1 g (25,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-112°C

$C_{35}H_{38}N_4O_3$ (M = 562,71)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Beispiel 95

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(methoxycarbonyl-methyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(methoxycarbonyl-methyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus Glycin-methylester und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,36 g (47,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 84°C

$C_{21}H_{22}BrNO_3$ (M = 416,31)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(methoxycarbonyl-methyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(methoxycarbonyl-methyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,1 g (25,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 53-55°C

$C_{34}H_{36}N_4O_3$ (M = 548,69)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Beispiel 96

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-carboxy-ethyl)-amid

Eine Lösung aus 0,08 g (0,142 mmol) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid in 2 ml 2N Natronlauge und 35 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt. Anschließend wird eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert.

Ausbeute: 0,05 g (64,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 98-100°C

$C_{34}H_{36}N_4O_3$ (M = 548,69)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Beispiel 97

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(carboxy-methyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 96 aus 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(carboxy-methyl)-amid und Natronlauge.

Ausbeute: 0,04 g (34,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 127-129°C

$C_{33}H_{34}N_4O_3$ (M = 534,66)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 535

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 535

Beispiel 98

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-3,4-difluor-benzylamid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,09 g (22,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 162°C

$C_{40}H_{40}F_2N_4O$ (M = 630,78)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 631

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 631

Beispiel 99

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-propylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-propylamid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,14 g (30,3 % der Theorie),

$C_{33}H_{38}N_4OS$ (M = 538,76)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 539

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 539

Beispiel 100

9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 9-Xanthencarbonsäure und Dibrombutan.

Ausbeute: 24 g (70,2 % der Theorie),

$C_{18}H_{17}BrO_3$ (M = 361,23)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 359/61

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 359/61

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure und Oxalylchlorid.

Ausbeute: 10,6 g (97 % der Theorie)

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 10 g (80,5 % der Theorie),

$C_{20}H_{19}BrF_3NO_2$ (M = 442,27)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 440/2

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 440/2

d. 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol.

Ausbeute: 0,18 g (45,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58-62°C

$C_{31}H_{31}F_3N_4O_2S$ (M = 580,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Beispiel 101

9-[4-(4-Benzoxazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol.

Ausbeute: 0,22 g (43,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 196-197°C

$C_{31}H_{31}F_3N_4O_3$ (M = 564,61)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Beispiel 102

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Methyl-2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,1 g (25,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110°C

C₃₂H₃₄F₃N₅O₂ (M = 577,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 578

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 578

Beispiel 103

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (30,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 178°C

C₃₃H₃₃F₃N₄O₂ (M = 574,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Beispiel 104

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 5-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,22 g (79,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

$C_{33}H_{32}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Beispiel 105

9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,23 g (34,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

$C_{33}H_{32}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Beispiel 106

9-{4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 8-Chlor-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Schmelzpunkt: 68°C

$C_{33}H_{32}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 609/611

Beispiel 107

9-{4-[4-(8-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 8-Methoxy-2-piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,1 g (29,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 75°C

C₃₄H₃₅F₃N₄O₃ (M = 604,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 605

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 605

Beispiel 108

9-[4-(4-Chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinoxalin.

Ausbeute: 0,19 g (48,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

C₃₂H₃₂F₃N₅O₂ (M = 575,63)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 574

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 574

Beispiel 109

9-{4-[(S)-2-Methyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-[(S)-3-Methyl-piperazin-1-yl]-chinolin

Ausbeute: 0,034 g (7,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: 52-53°C

$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Beispiel 110

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-benzthiazol.

Ausbeute: 0,09 g (21,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 157°C

$C_{33}H_{35}F_3N_4O_2S$ (M = 608,73)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 607

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 607

Beispiel 111

9-[4-(cis-2,6-Dimethyl-4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

2-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin

Ausbeute: 0,09 g (16,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 177°C

$C_{35}H_{37}F_3N_4O_2$ (M = 602,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 603

Beispiel 112

9-{4-[4-(5-Chlor-chinolin-2-yl)-cis-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,2 g (46,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 182°C

C₃₅H₃₆ClF₃N₄O₂ (M = 637,15)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 637/639

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 637/639

Beispiel 113

9-[4-(4-Benzthiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,45 g (58,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 85°C Schaum

C₃₂H₃₃F₃N₄O₂S (M = 594,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 595

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 595

Beispiel 114

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1-methyl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,23 g (42,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 72°C

C₃₃H₃₆F₃N₅O (M = 575,68)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 576

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 576

Beispiel 115

9-{4-[4-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1-methyl-1H-benzimidazol.

Ausbeute: 0,2 g (49,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 79°C

C₃₃H₃₆F₃N₅O₂ (M = 591,68)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 592

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 592

Beispiel 116

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-chinolin

Ausbeute: 0,27 g (50,7 % der Theorie),

$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589

Beispiel 117

9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 6-Chlor-2-[1,4]diazepan-1-yl-chinolin

Ausbeute: 0,22 g (39,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 69°C

$C_{34}H_{34}ClF_3N_4O_2$ (M = 623,12)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 623/625

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 623/625

Beispiel 118

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-butylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-butylamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus n-Butylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,3 g (45,6 % der Theorie),

$C_{22}H_{26}BrNO_2$ (M = 416,36)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

- 98 -

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-butylamid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-butylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (45,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 45-53°C

C₃₅H₄₀N₄O₂ (M = 548,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Beispiel 119

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,25 g (63,3 % der Theorie),

C₂₅H₂₃BrFNO₂ (M = 468,37)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid

Hergestelllt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-4-fluor-benzylamid und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,04 g (10,4 % der Theorie),

C₃₈H₃₇FN₄O₂ (M = 600,74)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 601

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 601

Beispiel 120

1-Morpholin-4-yl-1-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-yl}-methanon

a. 1-[9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-yl]-1-morpholin-4-yl-methanon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus Morpholin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,2 g (29,4 % der Theorie),

C₂₂H₂₄BrNO₃ (M = 430,34)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

b. 1-Morpholin-4-yl-1-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-yl}-methanon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-yl]-1-morpholin-4-yl-methanon und 2-Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,15 g (57,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 48-58°C

C₃₅H₃₈N₄O₃ (M = 562,71)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 563

Beispiel 121

9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

a. 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäure

Zu einer Lösung von 10 g (0,048 mol) 9-Fluorencarbonsäure in 150 ml THF werden bei 0°C unter Stickstoff 42 ml (0,096 mol) einer 2,5M Butyllithiumlösung zugetropft und 30 Minuten geführt. Anschließend werden 4,67 ml (0,054 mol) Allylbromid zugesetzt und die Lösung vier Stunden bei Raumtemperatur geführt. Die Reaktionslösung wird in Wasser gegossen und mit Diäthylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 2,4 g (20 % der Theorie),

$C_{17}H_{14}O_2$ (M = 250,30)

Ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 273

Gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 273

b. 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäure und Oxalylchlorid.

Ausbeute: 2 g (93,1 % der Theorie),

c. 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid und 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 1,65 g (66,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 81°C

$C_{19}H_{16}F_3NO$ (M = 331,34)

- 101 -

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

d. 9-(3-Hydroxy-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-tri-
luor-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 1,5 g (4,52 mmol) 9-Allyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid in 40 ml THF werden unter Stickstoff 12 ml 9-Borabicyclo[3,3,1]nonan zugetropft. Anschließend läßt man drei Stunden bei Raumtemperatur rühren. Danach werden nacheinander 6 ml 1M Natronlauge und 4 ml 33%ige Wasserstoffperoxidlösung zugesetzt und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester= 1:1).

Ausbeute: 1,07 g (67,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 109°C

C₁₉H₁₈F₃NO₂ (M = 349,35)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 350

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 350

e. 9-(4-Brom-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-
ethyl)-amid

Zu einer Lösung aus 1,07 g (3,06 mmol) 9-(3-Hydroxy-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid in 50 ml Dichlormethan werden 2,132 g (6,43 mmol) Tetrabrommethan zugegeben. Anschließend werden 1,687 g (6,43 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdes-

tilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäurerethylester= 3:1).

Ausbeute: 0,88 g (69,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 99°C

$C_{19}H_{17}BrF_3NO$ (M = 412,25)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414

f. 9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Hergestelllt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,08 g (24,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58°C

$C_{32}H_{31}F_3N_4O$ (M = 544,62)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 545

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 545

Beispiel 122

9-[3-(4-Benzthiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergetelllt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-Piperazin-1-yl-benzthiazol.

Ausbeute: 0,12 g (36 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 68°C

$C_{32}H_{31}F_3N_4O$ (M = 544,62)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 551

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 551

Beispiel 123

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 9-(4-Brom-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-[1,4]Diazepan-1-yl-chinolin

Ausbeute: 0,09 g (29,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 72°C

C₃₃H₃₃F₃N₄O (M = 558,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Analog den Beispielen 100-120 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Beispiel 124Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 125Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
-----------	---------

Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 126

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorge-mischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

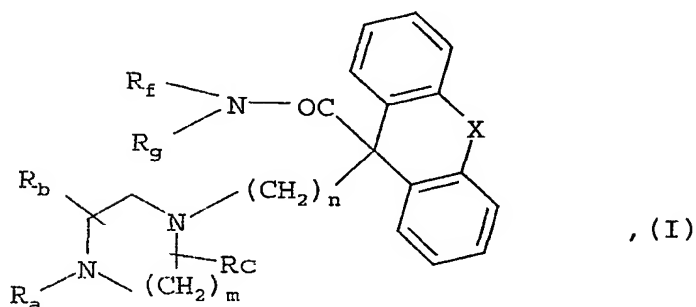
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschen- weite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong- förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-gruppe,

R_a einen 2- oder einen 3-kernigen aromatischen Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einen über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpften 2- oder 3-kernigen heteroaromatischen Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methin-
gruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyri-

midinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend unter R_a erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_f und R_g, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppen,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Nitro- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

- 111 -

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet und m, X, R_a, R_b, R_c, R_f und R_g wie im Anspruch 1 definiert sind,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a einen 2- oder ein 3-kernigen aromatischen Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einen über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpften 2- oder 3-kernigen heteroaromatischen Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein

können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroaryling, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend unter R_a erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-2} -alkyl-, Carboxy- C_{1-2} -alkyl-, Methoxy- C_{2-3} -alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann, und

R₉ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridinyl- oder Pyrimido-pyrimidinylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Imidogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen jeweils durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₂-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und/oder ein an ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Hetero-

arylgruppen gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann, und

R_g ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2,

n die Zahl 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinoliny-, Chinazoliny-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl- oder Pyrido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b und R_c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt

sein können, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, Methoxy-C₂₋₃-alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Heteroarylgruppen jeweils durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können, und

R_g ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

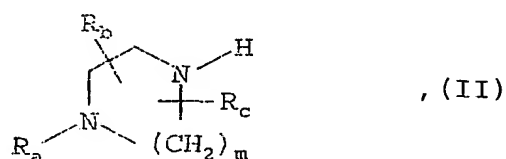
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5

oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

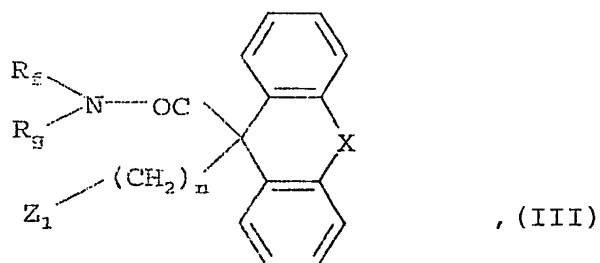
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, R_a, R_b und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



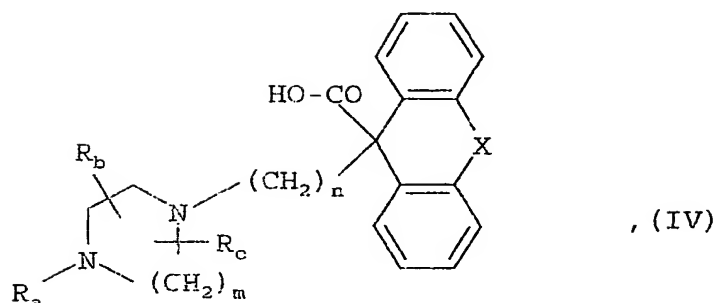
in der

n, R_f, R_g, X und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

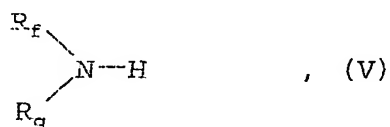
b. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 119 -



in der

m , n , X , R_a , R_b , R_c und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_f und R_g wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

